



Thrombophilieabklärung

Update, Guidelines in den Grauzonen

Anne Angelillo-Scherrer^{1,2}, Michael Nagler^{1,2}

¹Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern

²Departement Klinische Forschung, Universität Bern

Zusammenfassung: Thrombophilien sind hereditäre oder erworbene Krankheitszustände, welche das Risiko für Thromboembolien erhöhen. Eine Thrombophilieabklärung wird häufig bei Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) sowie bei deren Angehörigen durchgeführt. Über deren Durchführung besteht allerdings keine Einigkeit, da die Ergebnisse mehrheitlich keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten haben. Im vorliegenden Artikel diskutieren wir die Thrombophilieabklärung in den folgenden klinischen Situationen: bei provozierter bzw. nicht provozierter VTE, bei Angehörigen von Patienten mit VTE, oder bei weiblichen Verwandten von Patienten mit VTE, welche die Einnahme von Östrogenen oder eine Schwangerschaft planen. Wir stellen weiterhin eine Checkliste der zu testenden Laborparameter und den Zeitpunkt der Abklärung vor. In den meisten Fällen ist keine labormässige Abklärung empfohlen. Die Thrombophilieabklärung sollte sehr selektiv durchgeführt werden und nur, wenn sich die gewonnenen Informationen auf wichtige Entscheidungen des Patienten auswirken und die möglichen Risiken aufwiegen. Manchmal ist das Wissen um eine Thrombophilie für den Patienten wichtig, um ein Krankheitsereignis verarbeiten zu können. Eine kompetente Beratung vor der Laboruntersuchung und eine fachgerechte Interpretation der Ergebnisse sind zwingend gefordert. Eine Thrombophilieabklärung sollte nicht im Akutstadium einer VTE oder während der ersten 3 Monate einer Antikoagulation durchgeführt werden.

Thrombophilia testing: Update, guidelines in the greyzones

Abstract: Thrombophilias are hereditary or acquired conditions predisposing patients to thromboembolism. Testing for thrombophilia is commonly performed in patients with venous thromboembolism (VTE) and their relatives. However, no consensus exists for such testing that also usually does not provide information that impacts management. We review thrombophilia testing in the following clinical situations: Provoked VTE, unprovoked (idiopathic) VTE, in relatives of patients with VTE, in female relatives of patients with VTE considering estrogen use, in female relatives of patients with VTE who are considering pregnancy. We also propose a list of thrombophilia parameters to test and the timing of thrombophilia testing. We suggest that thrombophilia testing not be performed in most situations. When performed, it should be used in a highly selective manner, and only in circumstances where the information obtained will impact a decision important to the patient, and outweigh the potential risks of testing. Testing could also be requested by the patient on a subjective basis. Therefore a pre-test counseling as well as a proper interpretation of laboratory tests are mandatory. Testing should not be performed during acute VTE nor during the initial 3-month period of anticoagulation.

Zusammenfassende Punkte

- Eine Thrombophilieabklärung wird häufig bei Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) sowie bei deren Angehörigen durchgeführt. Über deren Durchführung besteht allerdings keine Einigkeit, da die Ergebnisse mehrheitlich keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten haben.
- Bei Patienten mit provozierter VTE (z.B. postoperativ) hilft die Thrombophilieabklärung in der Entscheidungsfindung nicht und sollte daher nicht durchgeführt werden.
- Aktuelle Leitlinien und die «Canadian Choosing Wisely»- Kampagne empfehlen, keine Thrombophilieabklärung aufgrund rezidivierender Aborte durchzuführen.
- Eine Familienabklärung kann bei weiblichen Angehörigen und bekannter hereditärer Thrombophilie in Betracht

gezogen werden, sofern die Ergebnisse die Entscheidungen im Hinblick auf Östrogene und medikamentöse Prophylaxe beeinflussen.

- Jede Thrombophilieabklärung sollte in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden, verbunden mit einer genauen Aufklärung des Patienten über Bedeutung und Konsequenzen der Ergebnisse.

Case vignette

Eine 21-jährige Patientin stellte sich nach einer ausgedehnten Beckenvenenthrombose vor, welche sowohl eine lokale Lysetherapie als auch eine mehrfache Stenteinlage notwendig machte. Als klinische Risikofaktoren bestand die Ein-

nahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva sowie ein anhaltender Nikotinkonsum. Bereits der Vater der Patientin hat wiederholte, ausgedehnte Thrombosen und Lungenembolien erlitten, beginnend im jungen Erwachsenenalter. Obwohl hier formal eine (hormonell bedingte) provozierte venöse Thromboembolie (VTE) vorlag, wurde in diesem Fall aus verschiedenen Gründen zugunsten einer labormässigen Thrombophilieabklärung entschieden: (1) Auftreten eines ausgedehnten, venösen thromboembolischen Ereignisses (VTE) bereits in jungem Alter, (2) eine hochverdächtige Familienanamnese, und (3) Wunsch der Patientin, die Ursache für diese schwere Thrombose zu kennen. Die Laboruntersuchungen ergaben einen Mangel des natürlichen Antikoagulanzen Antithrombin (ca. 30 %), was eine «Hochrisiko-Thrombophilie» darstellt. Die Kenntnis dieser Veränderung erlaubte in diesem Spezialfall nicht nur die Zuweisung der Ursache der schweren Thrombose, sondern auch eine Möglichkeit der Abklärung von Familienangehörigen, und insbesondere eine spezifische Behandlung. Eine später eintretende Schwangerschaft wurde erfolgreich mit einer hochdosierten, prophylaktischen Antikoagulation mittels Heparin sowie peripartaler Infusion von Antithrombin-Konzentraten behandelt.

Einleitung

Der Begriff «Thrombophilie» wurde erstmals im Jahre 1937 erwähnt, als bei 5 Fällen mit wiederkehrenden Thrombosen eine plasmatische Hyperkoagulabilität im Akutstadium beobachtet wurde [1]. Thrombophilien sind entweder erblich bedingte oder erworbene Erkrankungszustände, welche das Risiko für arterielle oder venöse Thromboembolien erhöhen. Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie wird das Erkrankungsrisiko zusätzlich immer von vielen weiteren Faktoren bestimmt. Aus diesem Grund wird der Nutzen der Thrombophilieabklärung im Hinblick auf Behandlungs- und prophylaktische Entscheide kontrovers beurteilt. Im vorliegenden Artikel stellen wir die aktuellen Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Durchführung der Thrombophilieabklärung im Hinblick auf die Dauer der Antikoagulation nach venösen Thromboembolien und im Hinblick auf die Primärprävention von Angehörigen betroffener Patienten vor. Die Thrombophilieabklärung hinsichtlich arterieller Thromboembolien wird im vorliegenden Artikel nicht berücksichtigt. Da für diese Situation keine randomisierten Interventionsstudien vorliegen, basieren diese Empfehlungen fast ausschliesslich auf Daten von Beobachtungsstudien, consensus statements und persönlichen Empfehlungen von Spezialisten.

Hereditäre Thrombophilien

Der Begriff «hereditäre» Thrombophilie wird auf meist auf Krankheitszustände angewendet, in denen eine gene-

tische Mutation zu einer Funktionsstörung oder veränderter Konzentration von Faktoren des Gerinnungssystems führt («loss of function»). So kann es zu einem Funktionsverlust von Antithrombin (AT) [2], Protein C (PC) [3] oder Protein S (PS) [4] kommen. Im Gegensatz dazu führt die Faktor V-Leiden (FVL)- und Prothrombin 20210 A/G (PGM)-Mutation zu einem Zugewinn an Funktion («gain of function») [5, 6]. Andere Mutationen, wie diejenige der Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) C677T führen zu einer pathologischen Akkumulation von Homocystein. Obwohl erhöhte Homocystein-Spiegel mit dem VTE-Risiko assoziiert sind, konnten neuere Untersuchungen keine Verbindung zwischen der Mutation selbst und dem VTE-Risiko aufzeigen [7]. In einigen Untersuchungen wurden weiterhin Assoziationen zwischen Blutgruppen (A, B oder AB) und einem erhöhten VTE-Risiko gefunden (Odds-Ratio etwa 1,8) [8–10]. Auch in diesem Fall handelt es sich um «gain of function» Störungen, da Personen mit Blutgruppe A, B oder AB höhere Spiegel des von-Willebrand-Faktors und des Blutgerinnungs-Faktors VIII haben [11]. Darüber hinaus wurden genetische Varianten der Faktoren VIII, IX und XI sowie insbesondere des Fibrinogens mit Thromboembolien in Verbindung gebracht. Der Einsatz entsprechender Tests ist aufgrund einer ausstehenden Standardisierung jedoch noch begrenzt [12]. Ob Störungen des fibrinolytischen Systems das VTE-Risiko erhöhen, ist derzeit noch nicht sicher geklärt [13]. Weitere genetische Anomalien wurden identifiziert, die Assoziation mit VTE muss aber noch überprüft werden.

Erworbene Thrombophilien

Erworbene Thrombophilien sind deutlich vielfältiger als hereditäre Störungen und durch eine Reihe von pro-koagulablen Zuständen bedingt. Zum einen kann es zu einem erworbenen Mangel der Antithrombin, Protein C und Protein S kommen. Zum anderen kann eine Vielzahl von Erkrankungen Thrombosen zur Folge haben. Einige wie das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom präsentieren sich über Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen als Leitsymptom (Tabelle 1) [14]. Gleichwohl diskutieren nur wenige Leitlinien die Testung dieser Erkrankungen [12, 15–19]. Andere Störungen wie myeloproliferative Erkrankungen oder die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie erhöhen neben weiteren Symptomen das thromboembolische Risiko deutlich. Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, chronische Nierenerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen bergen in unterschiedlichem Maß ein erhöhtes Thromboserisiko. Faktoren wie Gewicht, Rauchen, zunehmendes Alter und Schwangerschaft stehen ebenfalls mit einem höheren VTE-Risiko in Zusammenhang [20]. Zudem erhöhten viele Medikamente das VTE-Risiko. Hierzu zählen unter anderem Hormontherapien und bestimmte Chemotherapien [20].

Tabelle 1. Diagnose des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms [14]

Klinische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> Eine oder mehrere in Bildgebung oder Histologie eindeutige venöse oder arterielle Thrombosen ODER <ul style="list-style-type: none"> Schwangerschaftskomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> Ansonsten ungeklärter Tod eines normal entwickelten Feten > 10. Schwangerschaftswoche (SSW) ODER Frühgeburten vor der 34. SSW durch Eklampsie, Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz ODER > 2 Aborte vor der 10. SSW ohne chromosomale, anatomische oder hormonelle Ursachen
Labor-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> Mittelhohe (> 40 I.E.) bzw. hohe (> 99. Perzentile des Labortests) Titer von IgG- oder IgM-Antikardiolipin-Antikörper ODER <ul style="list-style-type: none"> IgG- oder IgM-Antikörper gegen β2-Glykoprotein 1 (> 99. Perzentile des Labortests) ODER <ul style="list-style-type: none"> Positiver Lupus-Antikoagulan-Test nach internationalen Richtlinien (z. B. Bestätigungstest)
Klassifizierung:
I > 1 Kriterium IIa Lupusantikoagulans allein IIb Anti-Kardiolipin Antikörper allein IIc Anti- β 2-Glykoprotein 1 Antikörper alleine
Diagnose des Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
<ul style="list-style-type: none"> Mindestens ein klinisches und ein Labor-Kriterium Labor-Kriterien: mindestens 2x im Abstand von mindestens 3 Monaten eindeutig positiv
Ø Älter als 5 Jahre vor klinischem Ereignis

«Starke» versus «schwache» Thrombophilien

Thrombophilien können über das entsprechende Thromboembolierisiko als «stark» oder «schwach» klassifiziert werden. Es ist jedoch anzumerken, dass sich die einzelnen Leitlinien hinsichtlich dieser Klassifikation unterscheiden [12, 15–19]. Häufig ist es nicht möglich, «starke» Thrombophilien labormässig zu suchen, ohne die viel häufigeren Fälle von «schwachen» Thrombophilien zu erfassen (z. B. homozygote FVL oder PGM) zu identifizieren.

Thrombophilieabklärung

Eine labormässige Thrombophilieabklärung sollte nur dann durchgeführt werden, wenn es das Patientenmanagement potentiell beeinflusst (Tabelle 2). In Fällen, bei denen die Thrombophilieabklärung von den Patienten explizit gewünscht wird, muss eine besonders gute Aufklärung über die Bedeutung und Konsequenzen der Testresultate erfolgen. Einige Autoren und Leitlinien schlagen eine Thrombophilieabklärung vor, wenn dies bei Patienten mit stattge-

habter VTE die Sekundärprävention beeinflusst (d.h. die Dauer der Antikoagulation) oder bei asymptomatischen Angehörigen die Primärprävention beeinflusst (im Fall von erblichen Störungen). Weder das Überleben [21] noch die Entwicklung eines post-thrombotischen Syndroms wird vom Vorliegen einer Thrombophilie beeinflusst [22].

Die vorhandenen Leitlinien analysierten den möglichen Nutzen und die Risiken von positiven bzw. negativen Testergebnissen im Hinblick auf klinische Entscheide – jedoch mit sehr unterschiedlichem Ergebnis. Risiken entstehen einerseits, wenn eine notwendige Antikoagulation infolge negativer Testergebnisse unterbrochen wird, und der Patient damit einem thromboembolischen Risiko ausgesetzt wird. Zum anderen können Patienten trotz niedrigem Thromboembolierisiko Antikoagulantien verabreicht und damit einem Blutungsrisiko ausgesetzt werden – weil die Laborergebnisse positiv sind. Weitere Nachteile bzw. Risiken sind höhere Gesundheitskosten, falsche Testergebnisse aufgrund mangelhafter Laborverfahren oder falscher Zeitpunkte der Blutentnahmen [15], Fehlinterpretation der Ergebnisse durch Patienten oder sogar durch die behandelnden Ärzte [23–25], Beunruhigung der Patienten [23, 26] und sogar die Möglichkeit der Diskriminierung unter der Annahme einer Erbkrankheit [27]. Dem steht als Nutzen der Wunsch des Patienten gegenüber, einen Risikofaktor als möglichen «Grund» für das Ereignis identifiziert zu haben. Zudem ist die Anwendung antithrombotischer Prophylaxe durch Angehörige in Hochrisikosituationen bei Kenntnis einer Thrombophilie höher [28, 29].

Zeitpunkt der Thrombophilieabklärung

Genetische Tests wie die FVL und PGM sowie die Bestimmung der Antikörper gegen Kardiolipin und β 2-Glykoprotein 1 können zu jedem Zeitpunkt durchgeführt werden (Tabelle 2). Es existieren sogar einige Laborverfahren zur Bestimmung des Lupus-Antikoagulan, welche in Anwesenheit von unfractioniertem Heparin oder niedermolekularen Heparinen durchgeführt werden können (Tabelle 2). Andere Verfahren hingegen können in dieser Situation ein falsch-positives Ergebnis ergeben. Alle übrigen Analysen werden durch eine akute Thrombose oder Behandlung mit Antikoagulantien beeinflusst. Daher ist es am besten, die Durchführung einer Thrombophilieabklärung in der Akutsituation oder unter laufender Therapie mit Antikoagulantien zu vermeiden (Tabelle 2) [29]. Bei Patienten mit stattgehabter Thromboembolie wird daher gewartet, bis die Antikoagulantien abgesetzt werden können. Alternativ kann auch ein zweistufiges Verfahren angewendet werden. Hierbei werden diejenigen Tests vor Beendigung der Therapie durchgeführt, welche als robust gelten (FVL, PGM, Antikardiolipin und Anti- β 2-Glykoprotein-1-Antikörper). Wenn diese Tests unauffällig ausfallen, wird die Antikoagulation beendet und es werden die übrigen Analysen durchgeführt (Lupus-Antiko-

Tabelle 2. Welche labormässigen Tests sollten bei der Suche nach einer Thrombophilie durchgeführt werden (Empfehlungen der Autoren)

Thrombophilie/ Situation	Screeningtests	Bestätigungs- bzw. Zweitlinien-Test	Anwendung ist unter den folgenden Bedingungen zu vermeiden
Antithrombinmangel	Antithrombin-Aktivität	Antithrombin- Antigen	Unfraktioniertes Heparin, Niedermolekulares Heparin, Leberinsuffizienz, disseminierte intravasale Gerinnung, Nephrotisches Syndrom
Protein C-Mangel	Protein C-Aktivität (coagulometrisch)	Protein C (chromogene Bestimmung, Antigen) Faktor VII (Faktor VII und Protein C sind Vitamin K abhängige Proteine und haben eine ähnliche Halbwertszeit)	Vitamin K Antagonisten, Vitamin K-Mangel, Leberinsuffizienz, disseminierte intravasale Gerinnung
Protein S-Mangel	Freies Protein S-Antigen oder Protein S-Aktivität	Total und Freies Protein S, Protein S-Aktivität Faktor X (Faktor X und Protein S sind Vitamin K abhängige Proteine und haben eine ähnliche Halbwertszeit)	Vitamin K Antagonisten, Vitamin K-Mangel, Leberinsuffizienz, disseminierte intravasale Gerinnung Schwangerschaft; Östrogene
Factor V Leiden	Aktivierte-Protein-C-Resistenz	Factor V Leiden (PCR)	–
Prothrombin G20210A-Mutation	Prothrombin G20210A-Mutation (PCR)	–	–
Lupusantikoagulans	2 Tests: z.B.: PTT-LA und dRVVT. Lupus-Antikoagulation ist vorhanden, wenn einer der Test positiv ist.	–	Antikoagulantien: unfractioniertes Heparin, VKA; In den ersten drei Monaten nach einem akuten Ereignis
Anti-Kardiolipin Antikörper	ELISA (IgG & IgM)	–	In den ersten drei Monaten nach einem akuten Ereignis
Anti-β2-Glykoprotein 1 Antikörper	ELISA (IgG & IgM)	–	In den ersten drei Monaten nach einem akuten Ereignis
Hyperhomocysteinämie	Homocystein-Wert nüchtern	–	–
Bei jungen Patienten mit ungeklärten VTE (zu suchen Homocystinuria)		–	–
Bei Vorliegen einer Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie sowie bei unerklärter mesenterialer Thrombose	Durchflusszytometrie für paroxysmale nocturnale Hämoglobinurie*	–	–
JAK2 V617F	JAK2 V617F-Mutation (PCR)	–	–
Bei entsprechenden Blutbildveränderungen oder einer mesenterialen Thrombose		–	–

Blutbild, Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen und D-Dimere sollten zusammen mit dem Thrombophiliescreening durchgeführt werden; * Mittels Durchflusszytometrie werden die Marker CD55 und CD59 auf den Erythrozyten sowie CD24 und FLAER (Fluorescent aerolysin) auf den Leukozyten nachgewiesen. FLAER bindet direkt an den GPI-Anker der Oberflächenmoleküle. Bei Vorliegen einer PNH ist die Bindung von FLAER an die Leukozyten stark verringert. PTT-LA, PTT lupus sensitive; dRVVT, diluted Russell viper venom time; VTE, venöse Thromboembolie

agulation, PC, PS und AT). Eine endgültige Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation kann dann auf der Grundlage dieser Ergebnisse erfolgen. Die Zeitdauer, während der die Antikoagulation unterbrochen sein muss, bevor ein Test stattfinden kann, ist umstritten und kann je nach angewendetem Antikoagulation variieren [15, 24, 30]. Häufig wird die Thrombophilieabklärung 4 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation durchgeführt, da dies der etablierte Zeitpunkt für die Bestimmung der D-Dimere ist [31]. Auch

für die Bestimmung der PC und PS muss eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon, Marcumar®) für die Dauer von etwa 4 Wochen abgesetzt sein. Einfacher ist es, wenn Patienten mit einem niedermolekularen Heparin (z.B. Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin), Fondaparinux oder einem direkten oralen Antikoagulation (z.B. Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) behandelt werden. Hier kann die Thrombophilieabklärung in der Regel nach 24 Stunden durchgeführt werden. Wenn

möglich, ist eine Unterbrechung für 48 Stunden besser [29]. Um eine «Verfälschung» der Ergebnisse durch verbliebene Antikoagulation abzugrenzen, kann gleichzeitig mit der Thrombophilieabklärung eine Bestimmung des Wirkstoffspiegels des entsprechenden Medikamentes veranlasst werden (z. B. die Anti-Faktor-Xa Aktivität für niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux, Rivaroxaban bzw. Apixaban; bzw. die Anti-Faktor-IIa Aktivität für Dabigatran). Fehlinterpretationen durch eine Bestimmung zum falschen Zeitpunkt sind aus unserer Erfahrung häufig.

Thrombophilieabklärung zur Sekundärprävention nach provozierten VTE

Die wichtigste Frage in der Risikoabschätzung nach einem ersten VTE ist diejenige nach dem provozierenden Faktor

(«Auslöser») [18, 32]. Falls die Thrombose bzw. Lungenembolie in den ersten drei Monaten nach einer Operation unter Vollnarkose oder nach einem ähnlich schweren Ereignis aufgetreten ist, beträgt das kumulative Risiko über 5 Jahre nur 3 % [18, 33]. Dieses Risiko unterscheidet sich nicht zwischen Patienten mit und ohne Vorliegen einer Thrombophilie. VTE unter östrogenhaltigen Kontrazeptiva oder in der Schwangerschaft gelten als «nicht-chirurgische, transiente Risikofaktoren», welche bei Vermeiden der auslösenden Situationen ebenfalls ein niedriges Rezidivrisiko haben. Aufgrund dieses geringen thromboembolischen Risikos übersteigt das Blutungsrisiko einer dauerhaften Antikoagulation klar den dadurch erhofften Nutzen und alle Leitlinien empfehlen hier eine zeitlich begrenzte Antikoagulation, in der Regel 3 Monate (Tabelle 3) [12, 15–19]. Das Risiko-Nutzen Verhältnis ist unabhängig davon ob eine Thrombophilie vorliegt oder nicht.

Es besteht in allen Leitlinien eine breite Übereinstimmung, dass aus den o.g. Gründen eine Thrombophilieabklärung bei provozierten VTE nicht in der Entscheidungsfindung hilft und daher nicht durchgeführt werden sollte

Tabelle 3. Empfehlungen verschiedener Leitlinien zur Indikation einer labormässigen Thrombophilieabklärung in diversen klinischen Situationen

Kontext	Provozierte VTE	Nicht provozierte VTE	Angehörige von VTE-Patienten	Weibliche Angehörige von VTE-Patienten	
				Im Hinblick auf Östrogene	Im Hinblick auf eine Schwangerschaft
Thrombophilien					
	Antithrombinmangel	ICS 2013	ICS 2013	ICS 2013	ICS 2013
	Protein C-Mangel	FCG 2009	FCG 2009	FCG 2009	FCG 2009
	Protein S-Mangel	BCSH 2010	BCSH 2010	BCSH 2010	BCSH 2010
		EGAPP 2011	EGAPP 2011	EGAPP 2011	EGAPP 2011
		NICE 2012	NICE 2012	NICE 2012	NICE 2012
Faktor V Leiden		ACCP 2012	ACCP 2012	ACCP 2012	ACCP 2012
	Prothrombin-G20210A-Mutation	ICS 2013	ICS 2013	ICS 2013	ICS 2013
		FCG 2009	FCG 2009	FCG 2009	FCG 2009
		BCSH 2010	BCSH 2010	BCSH 2010	BCSH 2010
		EGAPP 2011	EGAPP 2011	EGAPP 2011	EGAPP 2011
		NICE 2012	NICE 2012	NICE 2012	NICE 2012
Antiphospholipid-Antikörper Syndrom		ACCP 2012	ACCP 2012	ACCP 2012	ACCP 2012
		ICS 2013	ICS 2013	ICS 2013	ICS 2013
		FCG 2009	FCG 2009	FCG 2009	FCG 2009
		BCSH 2010	BCSH 2010	BCSH 2010	BCSH 2010
		EGAPP 2011	EGAPP 2011	EGAPP 2011	EGAPP 2011
		NICE 2012	NICE 2012	NICE 2012	NICE 2012
		ACCP 2012	ACCP 2012	ACCP 2012	ACCP 2012

Adaptiert nach [47]

Rot: keine Bestimmung oder Bestimmung nur eine sehr ausgewählte Minderheit der Patienten; Gelb: Empfehlung nur für einen Teil der Patienten; Grün: sollte bei den meisten Patienten durchgeführt werden. Grau: keine Aussage. ICS, International Consensus Statement [19]; FCG, French Consensus Guideline [12]; BCSH, British Committee for Standards in Hematology [15]; EGAPP, Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group [48]; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence [16]; ACCP, American College of Chest Physicians [18]; VTE, venöse Thromboembolie; OK, östrogenhaltige orale Kontrazeptiva; HET, Hormon-Ersatz-Therapie

Tabelle 4. Prävalenz der Thrombophilien und relatives Risiko für venöse Thromboembolien und Schwangerschaftskomplikationen

	Faktor V Leiden Hetero-/ Homozygote	Prothrombin G20210A-Mutation Hetero-/Homozygote	Compound Faktor V Leiden & Prothrombin G20210A-Mutation	Lupus-anti- coagulans	Anti-Kardiolipin Antikörper	Anti-β ₂ -Glykoprotein 1 Antikörper	Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom				Protein C-Mangel	Protein S-Mangel	Hyperhomo- cysteinämie
							Antithrombin-Mangel	Antithrombin-Mangel	Antithrombin-Mangel	Antithrombin-Mangel			
Prävalenz in Normalbevölkerung	2–7 %*/ 0.06–0.25 %	0.7–4 %*/ selten	0.1 %	1–8 %	5 %	3.4 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.03–0.13 %	0.03–0.13 %	5–10 %
Relatives Risiko einer ersten VTE	5–7 %/ 6.8–19.3	2–3 %/ 2.2–20.7	1.1–5	3–10*	0.7	2.4	15–20	15–20	15–20	15–20	15–20	15–20	1.5–2.5
Relatives Risiko einer erneuten Thrombose nach Stop der Anti- koagulation	1.4/1.8	1.4/unsicher	2.7	2–6	1–6	–	1.9–2.6	1.9–2.6	1.9–2.6	1.9–2.6	1–1.4	1–1.4	2.5
Relatives Risiko Schwangerschafts- komplikationen	1–2.6	0.9–1.3	–	–	–	–	1.3–3.6	1.3–3.6	1.3–3.6	1.3–3.6	1.3–3.6	1.3–3.6	–

* Daten aus Fall-/Kontrollstudien mit entsprechenden methodischen Limitationen; Adaptiert nach [12, 28, 39, 49–58]

[12, 15–19]. Darüber hinaus wurde von der «American Society of Hematology» und der «American Society of Vascular Medicine» eine Choosing Wisely® Kampagne initiiert (<http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/SVM-Choosing-Wisely-List.pdf> [34]). Diese Initiative soll diagnostische Tests und Eingriffe verhindern, welche nicht wirtschaftlich sind und potentielle Risiken für den Patienten bergen.

Somit gibt es keine Argumente für einen Nutzen der Thrombophilieabklärung bei Patienten mit provozierte VTE. Im Gegenteil, Patienten mit vorliegender Thrombophilie könnte unnötigerweise eine dauerhafte Antikoagulation verschrieben werden, was diese damit einem anhaltenden Blutungsrisiko aussetzt. Eine Thrombophilieabklärung sollte hier nicht durchgeführt werden.

Thrombophilieabklärung zur Sekundärprävention nach nicht provozierte VTE

Das Rezidiv-Risiko ist deutlich erhöht wenn auslösende Risikofaktoren fehlen, also bei nicht provozierte VTE. Ohne eine Sekundärprävention mit Antikoagulantien beträgt dieses etwa 30 % innerhalb von fünf Jahren [18, 32]. Da unter Antikoagulantien jedoch das Risiko schwerer Blutungen erhöht ist, muss eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen, bevor diese dauerhaft verabreicht werden. Einige Leitlinien befürworten hier die labormässige Thrombophilieabklärung zumindest bei einem Teil der Patienten bzw. für ausgewählte Laborparameter. Die ACCP-Guideline jedoch verweist auf den relativ geringen Vorhersagewert und auf die niedrige therapeutische Konsequenz (Tabelle 3) [18]. Die NICE Richtlinien raten von der Bestimmung der FVL bzw. PGM ab und schlagen ein selektives Vorgehen für einzelne Thrombophilien vor (Tabelle 3) [15]. Ein Antiphospholipid-Syndrom wird häufig bei nicht provozierten VTE gesucht, da das Rezidiv-Risiko höher ist als bei anderen Thrombophilien (Tabelle 3) und die Entscheidung für eine dauerhafte Antikoagulation stützt. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass das Antiphospholipid-Syndrom in den meisten Leitlinien (außer NICE) nicht berücksichtigt wird (Tabelle 3) [16]. Letztere empfehlen, dies bei ausgewählten Patienten mit nicht provozierte VTE zu suchen [16].

Insgesamt ist der Nutzen einer Thrombophilieabklärung bei Patienten mit nicht provozierte VTE damit gering. Sofern das Blutungsrisiko nicht offensichtlich erhöht ist, sollte bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko eine dauerhafte Antikoagulation durchgeführt werden. Zudem ist die Durchführung einer Thrombophilieabklärung in dieser Situation mit wesentlichen Risiken verbunden. Zum einen könnte eine unauffällige labormässige Thrombophilieabklärung trotz hohem Rezidivrisiko zu einem Absetzen der Antikoagulation verleiten und Patienten

einem thromboembolischen Risiko aussetzen. Zum anderen besteht die Gefahr, sich bei positiven Labortests trotz hohem Blutungsrisiko für eine Weiterführung der Antikoagulation zu entscheiden und die Patienten damit einem entsprechenden Risiko auszusetzen (Tabelle 4).

Thrombophilieabklärung zur Primärprävention bei Angehörigen

Die vorhandenen Leitlinien unterscheiden sich erheblich in ihren Empfehlungen und variieren zwischen keinem Screening und einem breit gefächerten Screening (Tabelle 3) [12, 15–19]. Es ist fraglich, ob die Vorteile einer Familienabklärung mit dem Ziel einer allgemeinen Primärprävention die Risiken überwiegen. Diejenigen Personen, bei denen ein genetischer Defekt identifiziert werden wird, werden wahrscheinlich eher prophylaktische Massnahmen in Risikosituationen anwenden als diejenigen ohne einen solchen Defekt. Andererseits könnten Personen ohne Thrombophilie trotz klar vorhandenem Risiko fälschlicherweise beruhigt sein und auf die Anwendung prophylaktischer Massnahmen verzichten. Insgesamt ist die Familienanamnese wahrscheinlich eine hinreichende Grundlage für die Entscheidungsfindung, ohne bei allen Familienmitgliedern eine genetische Analyse durchführen zu müssen.

Thrombophilieabklärung zur Primärprävention im Hinblick auf Kontrazeptiva, hormonelle Behandlung und Schwangerschaft

Orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie

Vor dem Hintergrund des prothrombotischen Zusammenwirkens von hormonellen Einflüssen und Thrombophilien haben diese ihre grösste Bedeutung wahrscheinlich in der Population von Frauen im gebärfähigen Alter [35]. Auch im Hinblick auf die Primärprävention in dieser Zielgruppe variieren die Empfehlungen verschiedener Leitlinien erheblich. Sie reichen von einem breit-gefächertem Screening bis hin zu überhaupt keiner Bestimmung (Tabelle 3) [12, 15–19].

In den meisten Fällen reicht die Familienanamnese, um eine fundierte Entscheidung über die Wahl der Antikonzeption oder eine Hormonersatztherapie zu treffen [36]. Die vorhandenen Leitlinien empfehlen Frauen mit Angehörigen ersten Grades, östrogenhaltige Kontrazeptiva zu meiden, insbesondere wenn es sich um nicht provozierte Ereignisse oder Ereignisse unter Hormonen bzw. in der Schwangerschaft gehandelt hat. Aufgrund des unvorteil-

haften Risiko-Nutzen-Profiles hat die Verschreibung einer Hormontherapie abgenommen [37].

Schwangerschaft

Das Risiko einer VTE ist während der Schwangerschaft deutlich erhöht mit einem relativen Risiko von 5 bis 10 gegenüber Nicht-Schwangeren [38]. Das Vorliegen einer Thrombophilie erhöht dieses Risiko erneut. Eine Thrombophilieabklärung wäre am sinnvollsten im Kontext der Primärprävention, denn Patienten mit stattgehabter VTE (nicht provoziert oder provoziert durch Schwangerschaft und Östrogene) sollten in jedem Fall und unabhängig vom Vorliegen einer Thrombophilie eine medikamentöse Prophylaxe erhalten [15, 39]. Ein übermässiges VTE-Risiko von schwangeren Angehörigen ohne VTE konnte hingegen bis anhin nicht sicher demonstriert werden [40]. Daher könnte eine Thrombophilieabklärung potentiell zwischen Frauen mit moderatem und hohem Risiko unterscheiden [41, 42]. Ein allgemeines Screening aller Frauen hat sich in einer Modellrechnung jedoch nicht als kostengünstig erwiesen, obwohl angenommen wurde, dass alle positiv getesteten Frauen eine Prophylaxe anwenden würden. Diese Analyse verbessert sich jedoch, wenn nur Frauen mit Angehörigen ersten Grades untersucht werden. Eine aktuelle multinationale, randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie verglich eine medikamentöse Prophylaxe mit ante-partal verabreichten niedermolekularen Heparinen (Dalteparin) mit Placebo bei 289 schwangeren Frauen, bei welchen sowohl eine Thrombophilie nachgewiesen wurde als auch ein erhöhtes Risiko von Plazenta-vermittelten Schwangerschaftskomplikationen oder VTE vorlag [43]. In dieser Studie wurde weder das Auftreten von VTE noch von Schwangerschaftskomplikationen gesenkt, Blutungen traten jedoch häufiger auf. Postpartal erhielten alle Teilnehmerinnen Dalteparin.

Die vorhandenen Leitlinien empfehlen entweder ein breit gefächertes oder ein selektives Screening bei Angehörigen von Patienten mit VTE (Tabelle 3) [12, 15–19]. Darüber hinaus empfehlen sowohl aktuelle Leitlinien als auch die «Canadian Choosing Wisely»-Kampagne, keine Thrombophilieabklärungen bei rezidivierenden Aborten durchzuführen [39, 44, 45].

Insgesamt empfehlen wir im Hinblick auf eine Schwangerschaft keine systematische Thrombophilieabklärung für asymptomatische Angehörige von Patienten mit VTE [36]. Eine Thrombophilieabklärung kann in Betracht gezogen werden, wenn das Ergebnis die klinische Entscheidung beeinflusst, ob eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt wird oder nicht. Dies kann zum Beispiel der Fall sein, wenn bereits mehrere Familienangehörige betroffen sind und damit eine «Hochrisiko-Thrombophilie» möglich ist oder wenn bereits mehrere klinische Risikofaktoren vorliegen, welche allein jedoch noch nicht für eine medikamentöse Prophylaxe qualifizieren. Im Fall eines hereditären Antithrombin-Mangels könnte zum Beispiel die Gabe von Antithrombin notwendig werden [46].

Zusammenfassung

Die Thrombophilieabklärung wird aktuell häufiger durchgeführt, als dies durch vorhandene Daten und Empfehlungen von Leitlinien gerechtfertigt ist. Die Mehrheit dieser Tests ist für den Patienten nicht von Nutzen und ist mit verschiedenen Risiken verbunden, z. B. die ungerechtfertigte Verabreichung von niedermolekularen Heparinen. Die Thrombophilieabklärung sollte nicht bei Patienten mit provozierter VTE durchgeführt werden, da eine längere Dauer der Antikoagulation hier nicht angezeigt ist. Patienten mit nicht provozierter VTE haben dagegen oft ein hinreichend hohes Risiko für rezidivierende VTE, sodass bei niedrigen und mittleren Blutungsrisiko unabhängig von Vorhandensein einer Thrombophilie eine dauerhafte Antikoagulation durchgeführt werden sollte, sofern sie den Patientenpräferenzen entspricht. Eine Thrombophilieabklärung kann bei einzelnen Patienten nützlich sein, um den Entscheid zu unterstützen. Eine Abklärung von Familienangehörigen ist meist nicht angezeigt; Entscheidungen über eine medikamentöse Prophylaxe und Wahl der Antikonzeption können in der Regel über die Anamnese gefällt werden. Eine Familienabklärung kann bei weiblichen Angehörigen und bekannter hereditärer Thrombophilie in Betracht gezogen werden, wenn die Ergebnisse die Entscheidungen im Hinblick auf Östrogene und medikamentöse Prophylaxe beeinflussen würden.

Literatur

- Nygaard K, Brown G. Essential thrombophilia, report of five cases. *Arch Intern Med.* 1937; 59: 82 – 106.
- Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica.* 1965; 13: 516 – 30.
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *The Journal of clinical investigation.* 1981; 68 (5): 1370 – 3.
- Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *The New England journal of medicine.* 1984; 311 (24): 1525 – 8.
- Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1994; 91 (4): 1396 – 400.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88 (10): 3698 – 703.
- Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Guenet D, Abalain JH, et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2006; 4 (4): 793 – 9.
- Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thrombosis and haemostasis.* 2014; 112 (6): 1103 – 9.
- Morelli VM, De Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2005; 3 (1): 183 – 5.
- Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2008; 6 (1): 62 – 9.
- Preston AE, Barr A. The Plasma Concentration of Factor VIII in the Normal Population. II. The Effects of Age, Sex and Blood Group. *British journal of haematology.* 1964; 10: 238 – 45.
- Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *Journal des maladies vasculaires.* 2009; 34 (3): 156 – 203.
- Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Current treatment options in cardiovascular medicine.* 2009; 11 (2): 114 – 28.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2006; 4 (2): 295 – 306.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British journal of haematology.* 2010; 149 (2): 209 – 20.
- Excellence NfHaC. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg144/chapter/Recommendations#/thrombophilia-testing>. 2012.
- Group EW. http://www.egapreviews.org/workingrp/topics_factorV.htm. *Genet Med.* 2011; 13: 67 – 76.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): e419S-94S.
- Nicolaides A, Hull RD, Fareed J, Cardiovascular Disease E, Research T, European Venous F, et al. Thrombophilia. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2013; 19 (2): 177 – 87.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2008; 28 (3): 370 – 2.
- Reitter-Pfoertner S, Waldhoer T, Mayerhofer M, Eigenbauer E, Ay C, Mannhalter C, et al. The influence of thrombophilia on the long-term survival of patients with a history of venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis.* 2013; 109 (1): 79 – 84.
- Rabinovich A, Cohen JM, Prandoni P, Kahn SR. Association between thrombophilia and the post-thrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2014; 12 (1): 14 – 23.
- Hellmann EA, Leslie ND, Moll S. Knowledge and educational needs of individuals with the factor V Leiden mutation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2003; 1 (11): 2335 – 9.
- Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE. Multilaboratory testing in thrombophilia through the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Coagulation) Quality Assurance Program. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2005; 31 (1): 66 – 72.
- Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *Jama.* 2009; 301 (23): 2472 – 85.
- Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2008; 6 (7): 1099 – 104.
- Bank I, Scavenius MP, Buller HR, Middeldorp S. Social aspects of genetic testing for factor V Leiden mutation in healthy individuals and their importance for daily practice. *Thrombosis research.* 2004; 113 (1): 7 – 12.
- Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2010; 8 (6): 1193 – 200.
- Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2015; 39 (3): 367 – 78.

30. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thrombosis research*. 2015; 136 (1): 7 – 12.
31. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2015; 162 (1): 27 – 34.
32. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014; 123 (12): 1794 – 801.
33. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Bmj*. 2011; 342: d3036.
34. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleiner J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely(R) campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013; 2013: 9 – 14.
35. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study*. *Health technology assessment*. 2006; 10 (11): 1 – 110.
36. Nagler M, Angelillo-Scherrer A. Thromboembolien und Thrombophilien in der Schwangerschaft. *Therapeutische Umschau*. in press.
37. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2008; 336 (7655): 1227 – 31.
38. James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006; 194 (5): 1311 – 5.
39. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–736S.
40. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016; 41 (1): 92 – 128.
41. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 2005; 143 (10): 697 – 706.
42. Villani M, Tiscia GL, Margaglione M, Colaizzo D, Fischetti L, Vergura P, et al. Risk of obstetric and thromboembolic complications in family members of women with previous adverse obstetric outcomes carrying common inherited thrombophilias. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012; 10 (2): 223 – 8.
43. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014; 384 (9955): 1673 – 83.
44. Chan WS, Rey E, Kent NE, Group VTEiPGW, Chan WS, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. 2014; 36 (6): 527 – 53.
45. Hillis CM, Schimmer AD, Couban S, Crowther MA. The Canadian Choosing Wisely campaign: the Canadian Hematology Society's top five tests and treatments. *Annals of hematology*. 2015; 94 (4): 541 – 5.
46. Bauer KA, Nguyen-Cao TM, Spears JB. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency: A Review. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016.
47. Stevens SM. Role of thrombophilia testing: con. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2015; 39 (3): 379 – 91.
48. European Genetics F, Cardiovascular Disease E, Research T, International Union of A, Mediterranean League on T, Nicolaides AN, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2005; 24 (1): 1 – 26.
49. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *Jama*. 2005; 293 (19): 2352 – 61.
50. Cohen W, Castelli C, Suchon P, Bouvet S, Aillaud MF, Brunet D, et al. Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARseilles-Nîmes prediction model. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014; 12 (2): 138 – 46.
51. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 114 (2 Pt 1): 341 – 53.
52. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *The American journal of medicine*. 2008; 121 (6): 458 – 63.
53. Davis SM, Branch DW. Thromboprophylaxis in pregnancy: who and how? *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2010; 37 (2): 333 – 43.
54. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2008; 37 (1): 19 – 30.
55. Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgraduate medical journal*. 2006; 82 (93): 699 – 704.
56. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European journal of epidemiology*. 2013; 28 (8): 621 – 47.
57. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study*. *Thrombosis and haemostasis*. 2005; 94 (1): 17 – 25.
58. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *British journal of haematology*. 2005; 131 (1): 80 – 90.

Prof. Dr. med. Anne Angelillo-Scherrer

Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
 Inselspital
 Universitätsspital Bern
 Universität Bern
 3010 Bern
 anne.angelillo-scherrer@insel.ch
